

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

Incidência e preditores de cardiotoxicidade precoce em doentes com neoplasia da mama submetidas a tratamento quimioterápico

Aluna: Daniela Filipa Moraes de Carvalho

Orientador: Prof. Dr. Henrique Cyrne Carvalho

Coorientador: Dr. Bruno Brochado

ESTUDANTE

Nome Completo: Daniela Filipa Morais de Carvalho

Nº de aluno: 200807573

Contacto Telefónico: 912121585

Correio Eletrónico: dfmc90@hotmail.com

ORIENTADOR

Prof. Doutor Henrique José Cyrne de Castro Machado Carvalho

Diretor do Curso do Mestrado Integrado em Medicina ICBAS/UP

Regente da Unidade Curricular de Medicina I ICBAS/UP

Chefe de Serviço de Cardiologia do CHUP-HSA

COORDINADOR

Dr. Bruno Miguel Fernandes Brochado

Especialista em Cardiologia, CHUP-HSA

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

George Bernard Shaw

Índice

Siglas e Acrónimos	2
Resumo	4
Palavras-chave	5
Abstract	5
Keywords.....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	10
Resultados.....	12
Discussão	31
Principais achados	31
Comparações com outros estudos	31
Incidência de Cardiotoxicidade Precoce.....	31
Preditores de Cardiotoxicidade Precoce.....	31
Potenciais Preditores De Cardiotoxicidade.....	33
Protetores de Cardiotoxicidade Precoce	35
Forças e Limitações	36
Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas	38
Agradecimentos.....	44

Siglas e Acrónimos

2D-STE – *Bidimensional speckle tracking echocardiography*

ACC/AHA – American College of Cardiology / American Heart Association

An – Antraciclina

An+T – Antraciclina + Taxanos

An+TH – Antraciclina + Taxanos + Anticorpo Monoclonal

AP – Antiagregantes plaquetários

ARAI – Antagonista dos recetores da angiotensina II

ARM – Antagonista dos recetores dos mineralocorticóides

ARN – Angiografia de radionucleotídeos

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CTp – Cardiotoxicidade precoce

DCI – Doença cardíaca isquémica

DCV – Doença cardiovascular

DGS – Direção-Geral de Saúde

DM – Diabetes mellitus

DRC – Doença renal crónica

DVE – Disfunção ventricular esquerda

EC – *Early cardiotoxicity* / Cardiotoxicidade precoce

ecoTT – Ecocardiografia transtorácica

ESC – European Society of Cardiology

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FRCV – Fatores de risco cardiovascular

GDF-15 – Fator de crescimento placentar e fator de diferenciação e crescimento 15

HR – *Hazard Ratio*

HT – Hormonoterapia

HTA – Hipertensão arterial

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

IC – Insuficiência cardíaca

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

LHRH – *Human luteinizing hormone-releasing hormone* / Hormona libertadora da hormona luteinizante humana

LVEF – *Left ventricular ejection fraction* / Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

MACE – *Major adverse cardiovascular events* / Eventos adversos cardiovasculares major

microRNA – Micro ácido ribonucleico

miR-1 – Família de precursores de micro RNA

MSRE – Moduladores seletivos dos recetores estrogénicos

nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade precoce

NT-proBNP – Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B

NYHA – New York Heart Association

QT – Quimioterapia

RCV – Risco cardiovascular

RT – Radioterapia

SCORE – *Systematic COronary Risk Evaluation*

SU – Serviço de Urgência

β b – Betabloqueadores

Resumo

Introdução: A quimioterapia usada no tratamento do cancro da mama tem potencial cardiotoxíco. Cardiotoxicidade precoce (CTp) define-se como uma redução no valor basal da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 10\%$ ou para valor $< 50\%$ (ou sintomas de insuficiência cardíaca), nos 12 meses após início da quimioterapia. Há fatores de risco partilhados entre a doença oncológica e cardiovascular que podem predizer um maior risco de cardiotoxicidade.

Objetivos: Aferir a incidência e principais preditores de CTp.

Métodos: Neste estudo observacional retrospectivo analisamos registos clínicos de mulheres com cancro da mama tratadas no Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto entre 1/janeiro/2014 e 31/dezembro/2015. Os critérios de elegibilidade foram: primeiro diagnóstico de cancro primário da mama, com realização de quimioterapia e seguimento mínimo de 12 meses com ≥ 2 avaliações da FEVE por ecocardiograma ou angiografia de radionucleotídeos.

Resultados: Nas 49 doentes elegíveis, a incidência de CTp foi de 53.1%. Os preditores encontrados foram a presença de hipomagnesiémia ($HR=24.5$), o uso de antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides ($HR=24.5$), β -bloqueadores ($HR=9.6$) e antagonistas dos recetores da angiotensina II ($HR=6.4$). Como possíveis preditores verificamos: esquemas terapêuticos sem antraciclinas ($HR=6.7$), hormonoterapia com agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante humana ($HR=4.4$), subtipo *basal-like* ($HR=4.3$) e luminal A ($HR=1.5$), classe de risco cardiovascular moderado ($HR=2.2$), tabagismo ativo ($HR=1.8$), uso de medicação cardiovascular *ad initio* ($HR=1.8$), estadio tumoral IV ($HR=1.6$) e IIA ($HR=1.4$) e hipocalcémia ($HR=1.4$). O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, estatinas e radioterapia revelou-se protetor de CTp.

Conclusões: A incidência de CTp neste estudo foi superior à encontrada na literatura, provavelmente por incluir doentes com fatores de risco cardiovascular e pela definição adotada de CTp ser bastante abrangente. Os múltiplos preditores de cardiotoxicidade encontrados incentivam uma avaliação cardiovascular inicial mais rigorosa e sistemática, baseada em *guidelines* mais universais.

Palavras-chave

Cardiotoxicidade precoce; Cancro da mama; Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; Angiografia de Radionucleotídeos; Ecocardiograma; Preditores

Abstract

Introduction: The chemotherapy used to treat breast cancer has a cardiotoxic potential. Early cardiotoxicity (EC) is defined as a reduction of $\geq 10\%$ of the baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) or to a value $< 50\%$ (or heart failure symptoms), during a 12-month period from the start of chemotherapy. There are shared risk factors between cancer and cardiovascular disease that may predict higher risk for cardiotoxicity.

Aim: Evaluate the incidence and main predictors of EC.

Methods: In this retrospective observational study we analysed clinical records of women with breast cancer, who were under treatment at Centro Hospitalar Universitário do Porto Oncology Department between January 1st 2014 and December 31st 2015. The eligible criteria were: first diagnosis of primary breast cancer, with chemotherapy and a minimum 12-month follow-up with ≥ 2 LVEF evaluation with either echocardiography or radionucleotide angiography.

Results: Within the 49 eligible women, the incidence of EC was 53.1%. The predictors found were the presence of hypomagnesemia ($HR=24.5$), the use of mineralocorticoid receptor antagonist ($HR=24.5$), β -blockers ($HR=9.6$) and angiotensin II receptor antagonists ($HR=6.4$). As possible predictors we found: chemotherapy schemes without anthracyclines ($HR=6.7$), Human luteinizing hormone-releasing hormone agonists hormone therapy ($HR=4.4$), *basal-like* ($HR=4.3$) and luminal A subtypes ($HR=1.5$), moderated cardiovascular risk ($HR=2.2$), smoking ($HR=1.8$), *ad initio* use of cardiovascular medication ($HR=1.8$), stage IV ($HR=1.6$) and stage IIA ($HR=1.4$) breast cancer and hypocalcemia ($HR=1.4$). The use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors, statins and radiotherapy was protective against EC.

Conclusion: The incidence of EC in this study was superior to that found in literature, probably due to including patients with cardiovascular risk factors and the broad EC definition adopted. The multiple predictors found encourage a more systematic and rigorous cardiovascular assessment before beginning chemotherapy, based on more universal guidelines.

Keywords

Early cardiotoxicity; Breast cancer; Left Ventricular Ejection Fraction; Radionucleotide Angiography; Echocardiogram; Predictors

Introdução

O cancro da mama é uma das principais causas de morbimortalidade do género feminino a nível europeu.^{1, 2} A deteção precoce e o uso de estratégias terapêuticas multimodais (cirurgia, terapêutica sistémica e radioterapia) tem vindo a melhorar significativamente a sobrevida das doentes.³

De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC), quase todos os fármacos usados na quimioterapia têm um potencial cardiotoxíco que varia desde os <1% do paclitaxel até aos 48% (700mg/m² de doxorubicina).⁴

A definição mais aceite de cardiotoxicidade implica uma diminuição do valor basal da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de pelo menos 10% ou para valor valor abaixo de 50%.⁴ Definições alternativas incluem *cutoffs* diferentes da redução da FEVE e podem variar com o fármaco a ser estudado.⁵ A nível temporal, cardiotoxicidade pode ser classificada como aguda (<1% das doentes submetidos a tratamento oncológico) se ocorrer nas primeiras 24-48 horas ou até algumas semanas após administração terapêutica, precoce (1.6-2.1%) se dentro do 1º ano após início do tratamento oncológico ou tardia (1.6-5%) se os sinais e sintomas se manifestam após 1 ano do início do tratamento.^{4, 5}

A definição da *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC / AHA), modificada por Abdel-Qadir *et al* (2016), organiza 4 estadios evolutivos para insuficiência cardíaca (IC) por cardiotoxicidade: Estadio A – doente assintomático com risco elevado de IC; Estadio B1 – cardiotoxicidade precoce / disfunção ventricular esquerda (DVE) assintomática; Estadio B2 – DVE sintomática; Estadio C – cardiotoxicidade tardia / IC sintomática; Estadio D – Cardiotoxicidade irreversível / IC refratária.⁶⁻⁸

Existem dois tipos essenciais de disfunção miocárdica induzida pela quimioterapia: Tipo 1 / *antraciclina-like* – disfunção essencialmente diastólica, dose-dependente, mediada pela libertação de radicais livres e alterações na homeostasia do ferro; Tipo 2 / *trastuzumab-like* – disfunção essencialmente sistólica, dose-independente (mas provavelmente tempo-dependente)⁹, mediada pelo bloqueio dos recetores HER2 presentes nos cardiomiócitos, com produção de radicais livres¹⁰⁻¹² e/ou por redução do fluxo coronário por alterações na vasculatura coronária e periférica¹³. A produção de radicais livres leva à apoptose de cardiomiócitos, tornando a lesão irreversível.¹⁴

Para prevenir a CTp, deve-se primeiro determinar quem está em risco.⁴ A doença oncológica e cardiovascular (DCV) compartilham fatores de risco como a obesidade (IMC > 30

Kg/m²)^{7, 15-17}, diabetes mellitus, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão arterial^{7, 15, 16}, tabagismo¹⁰ e hábitos etílicos exagerados^{10, 18-20}. O próprio facto de o doente ter uma neoplasia é um fator de risco para eventos cardiovasculares, uma vez que predispõe a um estado pró-trombótico.^{10, 18} Outros fatores de risco para cardiotoxicidade são: (1) Demografia e história familiar – sexo (feminino – risco aumentado para cardiotoxicidade por antraciclinas)^{4, 20, 21}, idade (<18 anos e >50 anos – trastuzumab^{15, 16} ou >65 anos – antraciclinas²⁰), história familiar de DCV em idade precoce (<50 anos), predisposição genética – cardiotoxicidade por antraciclinas²¹⁻²³; (2) Patologia cardíaca prévia^{10, 24} – IC, DVE assintomática^{17, 18}, doença arterial coronária¹⁰, valvulopatia moderada ou severa com hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) ou DVE, cardiopatia hipertensiva com HVE, cardiomiopatia hipertrófica, dilatada ou restritiva, sarcoidose com envolvimento miocárdico ; (3) Tratamento cardiotoxico prévio - antraciclinas^{10, 17, 18}, radioterapia para o tórax e mediastino; (4) Alterações analíticas – hipomagnesiémia e hipocalcémia^{25, 19}. Apesar de se tentarem criar escalas para estratificação do risco de IC²⁶⁻²⁸, não há validação prospetiva das mesmas, pelo que o senso clínico prevalece na avaliação do risco individual⁴.

Alterações em certos biomarcadores mostraram forte associação com cardiotoxicidade como o troponina T de alta sensibilidade²⁹, troponina I³⁰ e mieloperoxidase³¹, enquanto outros ainda estão rodeados de alguma incerteza quanto à sua utilidade , sendo muitas vezes utilizados pelo seu valor preditivo negativo³², como o NT-proBNP (antraciclinas)^{29, 31, 33}, proteína C reativa²², fator de crescimento placentar e fator de diferenciação e crescimento 15 (GDF-15).³¹ Vários outros metabolitos estão em investigação como o ácido hialurónico³⁴, miR-1 e microRNA plasmático^{35, 36}.

O método mais utilizado para avaliação da função ventricular esquerda é a medição da FEVE por ecocardiografia transtorácica (ecoTT) pelo método de Simpson, devido à sua facilidade de execução, baixo preço, ausência de radiação e boa relação com a DVE.³⁷ Por outro lado, há uma variabilidade intrínseca a cada exame, sendo que no caso da ecoTT é de cerca de 10%.³⁷ Um novo método mais fiável, menos operador-dependente, mas menos disponível para a aferição da FEVE é a ecografia 2D-STE (*bidimensional speckle tracking echocardiography*), com o cálculo dos índices de deformidade miocárdica regional e global.^{38, 39} A ecocardiografia tridimensional em tempo real sobressai entre as novas técnicas por maior acuidade e reprodutibilidade técnica.⁴⁰ A angiografia de radionucleotídeos (ARN) também é muito utilizada por estar rapidamente disponível e permitir aferições precisas da FEVE, visto ser menos operador-dependente que a ecoTT.^{4, 41, 42} Como é à base de radiação, limita o número de medições seriadas.⁴³ Outro método, usado como segunda linha, é a ressonância magnética cardíaca, que permite maior acuidade na determinação da FEVE, avaliação de outros aspetos

de cardiotoxicidade e maior reprodutibilidade, embora não esteja disponível em todos os hospitais.⁴

O valor da FEVE é afetado por condições hemodinâmicas, hipertensão, diabetes e função renal, falhando na deteção de alterações subtis da função sistólica.^{41, 44} Não obstante, a alteração do valor da FEVE ocorre num estadio tardio da disfunção ventricular, quando já está instalada lesão a nível celular, o que condiciona a probabilidade de retorno às condições basais.^{45, 46}

Métodos

Neste estudo observacional retrospectivo analisaram-se registos clínicos de mulheres com cancro da mama, que no período compreendido entre 1 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2015, foram tratadas no Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP). Os critérios de inclusão foram: género feminino, primeiro diagnóstico de cancro primário da mama, realização de quimioterapia com início entre 1 de janeiro 2014 e 31 de dezembro de 2015, com seguimento mínimo de 12 meses e pelo menos duas avaliações da FEVE por ecocardiograma ou ARN nesse período.

O *endpoint* principal deste estudo foi o diagnóstico de cardiotoxicidade precoce (CTp) clínica ou subclínica, sendo a mesma traduzida como disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, com uma diminuição do valor da FEVE $\geq 10\%$ do valor basal ou $< 50\%$, ou sintomas de IC, no período de um ano após o início da quimioterapia.

Objetivo principal

Aferição da incidência de cardiotoxicidade precoce na população em estudo e avaliação de preditores para CTp na referida população.

Objetivos secundários

(1) A avaliação da contribuição de cada esquema terapêutico para a cardiotoxicidade precoce; (2) Avaliação do impacto da quimioterapia sobre a função sistólica ventricular esquerda; (3) Identificação de possíveis estratégias para a melhoria dos cuidados cardiovasculares pós-tratamento oncológico; (4) Reforço da importância do acompanhamento e monitorização das doentes submetidos a certas terapêuticas antineoplásicas.

Instrumentos de colheita de dados

Procedimento

Dos registos clínicos, tanto eletrónicos como em papel, colheram-se dados demográficos relevantes da amostra (sexo, data de nascimento e data de diagnóstico), fatores de risco relacionados com cardiotoxicidade [hipertensão arterial (HTA), índice de massa corporal (IMC), dislipidemia, diabetes mellitus (DM) e insulino-tratamento, tabagismo, história familiar de doença cardíaca isquémica (DCI) em idade precoce, diagnóstico prévio de doença cardiovascular (DCV) ou doença renal crónica (DRC), hipocalcémia, hipomagnesiémia, e medicação com antiagregante plaquetário, beta-bloqueador (β b), inibidor da enzima de conversão da

angiotensina (IECA), antagonista do recetor da angiotensina II (ARAI), antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides (ARM), estatina ou outro antihipertensor], informações sobre o cancro da mama (classificação TNM e estadiamento) e o seu tratamento [data de início e fim da quimioterapia (QT) e hormonoterapia (HT) e fármacos usados, realização de radioterapia (RT)]; e informações sobre cardiotoxicidade [FEVE, tratamento farmacológico auxiliar após início da quimioterapia, diagnóstico de insuficiência cardíaca, classificação NYHA e principais MACE – *major adverse cardiovascular events* (insuficiência cardíaca, hospitalizações por causa cardiovascular e morte)] durante um *follow-up* de 1 ano.

Após seleção das doentes de acordo com os critérios de inclusão, dividiram-se em dois grupos para se perceber a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos no grupo das doentes incluídas neste estudo para a generalidade da população servida pelo Serviço de Oncologia do CHUP (cf. Tabelas 1-3). Compararam-se as características basais, terapêuticas e MACE dos dois grupos. Posteriormente, analisaram-se apenas as características das doentes incluídas, divididas em 2 grupos com base na presença de CTp de modo a estudar a distribuição das variáveis em cada grupo (cf. Tabelas 4-8). Por último avaliou-se a influência de cada variável na predição do risco de CTp (cf. Tabelas 9-11).

Análise dos dados

A informação foi analisada usando o SPSS versão 24.0.0.0. Aplicaram-se medidas de análise descritiva (frequências, percentagens, médias e desvio padrão) para as características basais das doentes. A normalidade da distribuição foi averiguada com o teste de Shapiro-Wilk e a igualdade das variâncias com o teste de Levene. As variáveis categóricas foram analisadas com o teste do χ^2 e o teste de Fisher quando adequado. Para as variáveis quantitativas usou-se o teste T de Student. As relações de significância interváveis foram analisadas com testes não paramétricos, nomeadamente o de Mann-Whitney U. A distribuição de sobrevivência de Kaplan-Meier e a regressão logística de Cox foram usadas para avaliar os possíveis preditores de cardiotoxicidade. Considerou-se $p < 0.05$ estatisticamente significativo, com intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Dimensões éticas

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUP.

Resultados

De um pool de 186 doentes com cancro da mama tratadas no Serviço de Oncologia do CHUP no período selecionado, 89 não cumpriam os critérios de inclusão neste estudo pelas seguintes razões: neoplasia prévia (n=52), início de quimioterapia prévio a 1/janeiro/2014 (n=24), e os restantes por má codificação do tipo de neoplasia e ausência de dados referentes ao esquema terapêutico ou não realização de quimioterapia. Posteriormente foram excluídos 48 doentes por ausência de avaliação (n=17) ou apenas uma avaliação da FEVE (n=31). Assim, foram elegíveis para este estudo 49 doentes (cf. Figura 1).

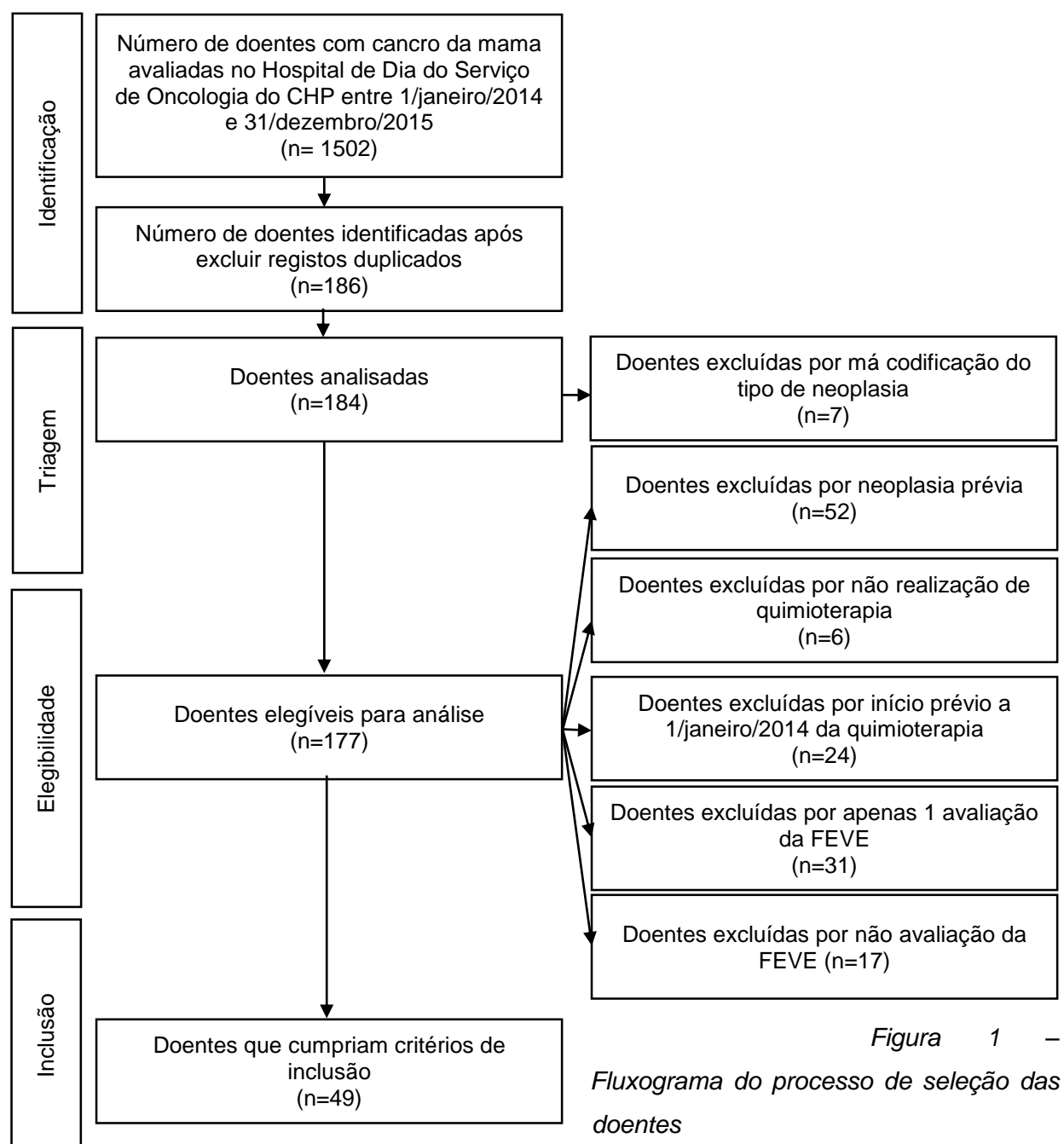


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção das doentes

	Amostra				Total		p
	Em estudo		Excluídas				
	n	%	n	%	N	%	
Total de doentes	49		48		97		-
Idade ao diagnóstico (anos)	52±12		54±12		55±13		0.298
(Mínimo-máximo)	27-81		28-80		27-81		
Hipertensão arterial	14	28.6	19	39.6	33	34.0	0.252
Dislipidemia	11	22.4	12	25.0	23	23.7	0.768
Diabetes mellitus	3	6.1	10	20.8	13	13.4	0.033
Tabagismo	12	24.5	4	8.3	16	16.5	0.032
Obesidade	8	16.3	7	14.6	15	15.5	0.812
História familiar ^a	1	2.0	-	-	1	1.0	0.320
DCV estabelecida	3	6.1	-	-	3	3.1	0.082
DRC grave	1	2.0	-	-	1	1.0	0.320
Medicação cardiovascular basal							
Aspirina / Antiagregante plaquetário	1	2.0	1	2.1	2	2.1	0.988
βb	5	10.2	3	6.3	8	8.2	0.479
IECA	2	4.1	8	16.7	10	10.3	0.042
ARAI	5	10.2	3	6.3	8	8.2	0.479
ARM	3	3.1	-	-	3	3.1	0.082
Estatina	6	12.2	10	20.8	16	16.5	0.254
Outro antihipertensor	7	14.3	10	20.8	17	17.5	0.396
Analiticamente							
Hipocalcémia	3	6.1	-	-	3	3.1	0.082
Hipomagnesiémia	1	2.0	-	-	1	1.0	0.220
Classe de Risco Cardiovascular*							0.190
Baixo	25	51.0	20	41.7	45	46.4	
Moderado	11	22.4	7	14.6	18	18.6	
Alto / Muito Alto	13	26.5	21	43.8	34	35.1	

Tabela 1 – Dados demográficos comparativos das doentes que cumpriam vs não cumpriam critérios de inclusão neste estudo – Características basais. ^α História familiar de doença isquémica cardiovascular em idade precoce; [‡] Classe de risco cardiovascular calculada com base nas tabelas de baixo risco SCORE da ESC ⁴⁷, com adaptação da DGS ⁴⁸. Legenda: N – Número total de doentes incluídos no grupo; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; DCV – Doença cardiovascular; DRC grave

– Doença renal crónica estadio ≥ 4 (taxa de filtração glomerular ≤ 29 mL/min/1.73m²); β b – Betabloqueador; IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARAlI – Antagonista do recetor da angiotensina II; ARM – Antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides.

O grupo de doentes que cumpria os critérios de inclusão foi, na sua maioria, comparável ao grupo de doentes que não cumpria tais critérios (*cf.* Tabelas 1-3). Houve mais doentes diabéticas no grupo excluído, contrabalançada pela presença de mais fumadoras no grupo em estudo. A maioria das doentes medicadas com IECA também não foi alvo deste estudo (*cf. Tabela 1*). De um modo geral, a prevalência de fatores de risco cardiovascular (FRCV) nesta população é moderada, com 34% das doentes hipertensas, 23.7% com dislipidemia, 13.4% diabéticas, 16.5% fumadoras e 15.5% obesas. Menor foi a prevalência de história familiar de DCI em idade precoce e história pregressa de DCV ou DRC grave. A distribuição das classes de risco cardiovascular (RCV) reflete essa tendência (*cf. Figura 2*).

Classe de Risco Cardiovascular - Todas as doentes

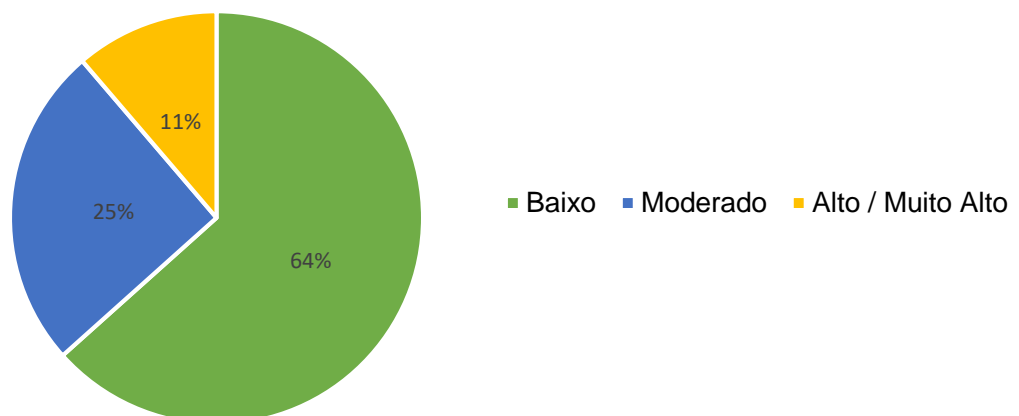


Figura 2 – Classe de Risco Cardiovascular (doentes com cancro da mama que foram tratadas no Serviço de Oncologia do CHUP entre 1/janeiro/2014 e 31/dezembro/2015).

	Amostra				Total		p
	Em estudo		Excluídas				
	n	%	n	%	N	%	
Estadiamento Clínico-imagiológico e Histopatológico do Cancro da Mama							
Estadio Tumoral							0.094
I	20	30.8	10	20.8	30	30.9	
II	23	47	21	43.8	44	45.4	
III	4	8.1	14	29	18	18.5	
IV	2	4.1	3	6.3	5	5.2	
Subtipo Intrínseco							0.007
Luminal A	28	57.1	30	62.5	58	59.8	0.591
Luminal B HER2+	8	16.3	1	2.1	9	9.3	0.016
Luminal B HER2-	4	8.2	6	12.5	10	10.3	0.483
Basal-like	4	8.2	11	22.9	15	15.5	0.045
Sobreexpressão do HER2	5	10.2	-	-	5	5.2	0.023
Tratamento do Cancro da Mama							
Esquema de quimioterapia							<0.01
An	6	12.2	4	8.3	10	10.3	0.526
An + T	18	36.7	28	58.3	46	47.4	0.033
An + T + H	23	46.9	5	10.4	28	28.9	<0.01
Outro	2	4.1	11	22.9	13	13.4	0.006
Radioterapia	38	77.6	23	47.9	61	62.9	0.003
Hormonoterapia	38	77.6	28	58.3	66	68.0	0.042

Tabela 2 – Dados demográficos comparativos das doentes que cumpriam vs não cumpriam critérios de inclusão neste estudo – Cancro da mama. Legenda: N – Número total de doentes incluídos no grupo; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; An – Antraciclina; An+T – Antraciclina + taxanos; An+T+H – Antraciclina + taxanos + anticorpo monoclonal

As principais diferenças entre os dois grupos prendem-se pelas características histoimunopatológicas do cancro da mama e, consequentemente, do seu tratamento (*cf. Tabela 2*). Quanto ao subtipo intrínseco, denota-se que no grupo incluído no estudo predominavam os subtipos luminal A e luminal B HER2-, enquanto que as excluídas demonstraram proeminência dos subtipos luminal A e *basal-like*. As doentes em estudo fizeram esquemas de quimioterapia mais agressivos, baseados em antraciclina e taxanos (36.7%) com ou sem anticorpo monoclonal [trastuzumab (46.9%)], e o grupo de comparação fez esquemas de antraciclina com

taxanos (58.3%) ou que não contemplavam antraciclinas (22.9%). O uso de radioterapia e hormonoterapia foi mais preponderante no grupo em estudo (77.6% vs 47.9% e 77.6% vs 58.3%, respetivamente).

	Amostra				Total		<i>p</i>
	Em estudo		Excluídas				
	n	%	n	%	N	%	
Diagnóstico de IC	5	10.2	8	16.7	13	13.	0.350
Tempo até diagnóstico (dias)	181±134		138±108		154±115		0.382
(Mínimo-Máximo)	2-309		26-342		26-342		
Classe funcional NYHA							0.223
I	2	4.1	2	4.2	4	4.1	
II	-	-	4	8.3	4	4.1	
III	3	6.1	2	4.2	5	5.2	
IV	-	-	-	-	-	-	
Hospitalizações totais	25	51.0	5	10.4	30	30.9	<0.01
Hospitalizações de causa cardiovascular	1±2		1±1		1±2		
(Mínimo-Máximo)	0-8		0-1		0-8		
Morte	1	2.0	4	8.3	5	5.2	0.161
Causa cardiovascular	-	-	1	25.0	1	20	0.576

Tabela 3 – Dados demográficos comparativos das doentes que cumpriam vs não cumpriam critérios de inclusão neste estudo – Outcomes de cardiotoxicidade. Legenda: N – Número total de doentes incluídos no grupo; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; IC – Insuficiência cardíaca; NYHA – New York Heart Association

Quanto aos *outcomes* de cardiotoxicidade (cf. *Tabela 3*), o grupo excluído contou menos hospitalizações, sendo de resto comparáveis.

No grupo que cumpria os critérios de inclusão, definimos dois *outcomes* principais: desenvolveu cardiotoxicidade precoce (CTp) ou não desenvolveu cardiotoxicidade (nCTp). A *Tabela 4* demonstra a comparação demográfica dos dois grupos.

	CTp		nCTp		Total		p
	n	%	n	%	N	%	
Total de doentes incluídos (N)	26	53.1	23	46.9	49	-	-
Idade ao diagnóstico (anos) (Mínimo – Máximo)	50±11 27-77		57±13 31-81		52±12 27-81		0.193
Hipertensão arterial	8	30.8	6	26.1	14	28.6	0.717
Dislipidemia	6	23.1	5	21.7	11	22.4	0.911
Diabetes mellitus	2	7.7	1	4.3	3	6.1	0.626
Tabagismo	6	26.1	6	23.1	12	24.5	0.807
Obesidade	5	19.2	3	13.0	8	16.3	0.559
História Familiar de DCI precoce	-	-	1	4.3	1	2.0	0.469
DCV estabelecida	2	7.7	1	4.3	3	6.1	0.626
DRC grave	1	3.8	-	-	1	2.0	0.342
Medicação cardiovascular basal	7	26.9	6	26.1	13	26.5	0.947
Aspirina / AP	1	3.8	-	-	1	2.0	0.342
βb	4	15.	1	4.3	5	10.2	0.203
IECA	1	3.8	2	8.7	3	6.1	0.480
ARAI	2	7.7	3	13.0	5	10.2	0.537
ARM	1	3.8	2	8.7	3	6.1	0.480
Estatina	2	7.7	4	17.4	6	12.2	0.301
Outro antihipertensor	4	15.4	3	13.0	7	14.3	0.815
Analiticamente							
Hipocalcémia	1	3.8	2	8.7	3	6.1	0.480
Hipomagnesiémia	1	3.8	-	-	1	2.0	0.342
Classe de Risco Cardiovascular*							0.031
Baixo	16	61.5	9	39.1	25	51.0	0.117
Moderado	2	7.7	9	39.1	11	22.4	0.008
Alto / Muito Alto	8	30.8	5	21.7	13	26.5	0.475

Tabela 4 – Comparação entre o subgrupo que desenvolveu cardiotoxicidade e o que não desenvolveu cardiotoxicidade – Características basais. * Classe de Risco Cardiovascular calculada com base nas tabelas de baixo risco SCORE da ESC ⁴⁷, com adaptação da DGS ⁴⁸. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; DCI – Doença cardíaca isquémica; DCV – Doença cardiovascular; DRC grave – Doença renal crónica estadio ≥4 (taxa de filtração glomerular ≤29 mL/min/1.73m²); AP – Antiagregante plaquetário; βb – Betabloqueador; IECA – Inibidores da enzima

conversora da angiotensina; ARAlI – Antagonistas dos recetores da angiotensina II; ARM – Antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides .

No decurso de 1 ano desde o início da quimioterapia, 53.1% das doentes desenvolveram cardiotoxicidade precoce. (cf. *Tabela 4*). Tendencialmente essas doentes são mais novas (50 ± 11 anos), mas portadoras de mais FRCV (30.8% vs 26.1% hipertensas, 23.1% vs 21.7% dislipidémicas, 26.1% vs 23.1% fumadoras, 19.2% vs 13.0% obesas, 7.7% vs 4.3% com DCV estabelecida), o que confirma a assimetria nas classes de RCV (cf. *Figura 3*), com predominância de riscos cardiovasculares extremos (cf. *Figura 4*), em comparação com um perfil cardiovascular menos agressivo nas nCTp (cf. *Figura 5*).

Classe de Risco Cardiovascular - Total

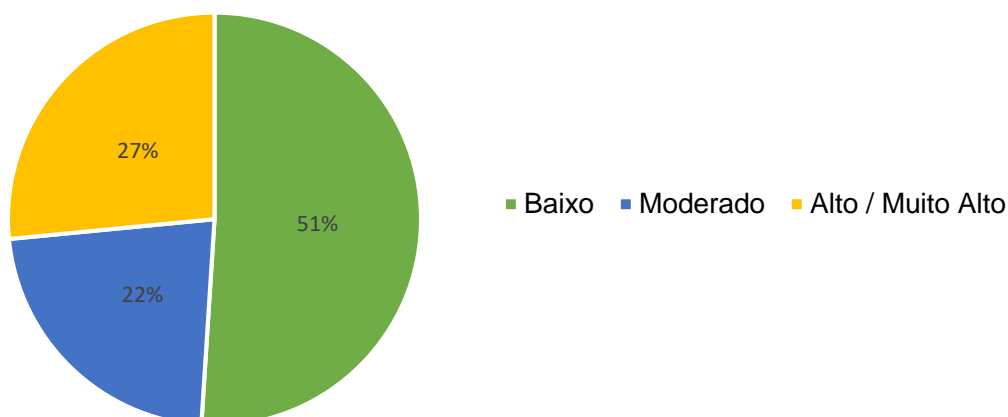


Figura 3 – Classe de Risco Cardiovascular - distribuído no total de doentes que cumpriam os critérios de inclusão

Classe de Risco Cardiovascular - Doentes que desenvolveram cardiotoxicidade precoce

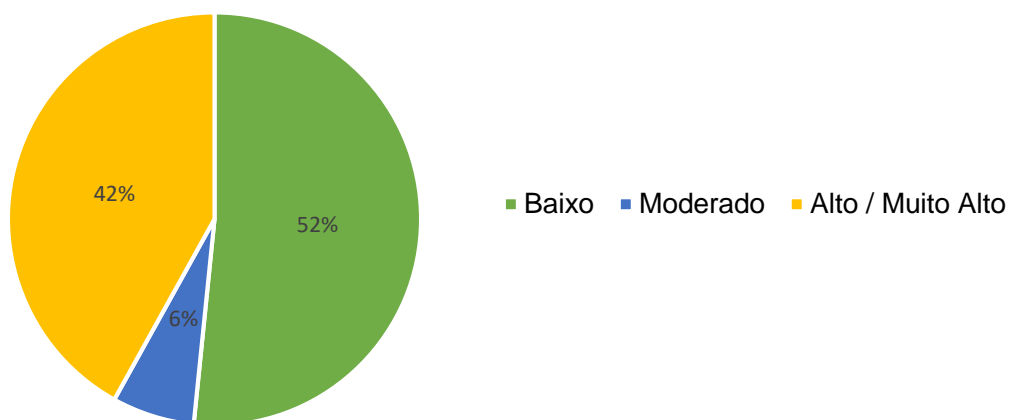


Figura 4 – Classe de Risco Cardiovascular - Doentes que desenvolveram cardiotoxicidade precoce

Classe de Risco Cardiovascular - Doentes que não desenvolveram cardiotoxicidade precoce

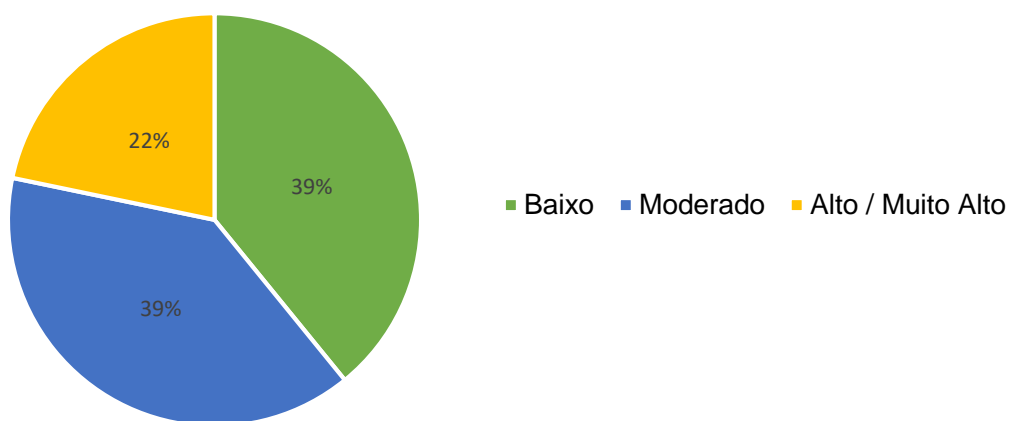


Figura 5 – Classe de Risco Cardiovascular - Doentes que não desenvolveram cardiotoxicidade precoce

	CTp		nCTp		Total		
	n	%	n	%	N	%	p
Estadio Tumoral							0.149
IA	4	15.4	7	30.4	11	22.4	
IB	4	15.4	5	21.7	9	18.4	
IIA	7	26.9	2	8.7	9	18.4	
IIB	10	38.5	4	17.4	14	28.6	
IIIA	1	3.8	2	8.7	3	6.1	
IIIB	-	-	-	-	-	-	
IIIC	-	-	1	4.3	1	2.0	
IV	-	-	2	8.7	2	4.1	
Estadio Tumoral (análise independente das classes)							
IA	4	26.4	7	63.6	11	100	0.208
IB	4	44.4	5	55.6	9	100	0.566
IIA	7	77.8	2	22.2	9	100	0.100
IIB	10	71.4	4	28.6	14	100	0.103
IIIA	1	33.3	2	66.7	3	100	0.480
IIIB	-	-	-	-	-	-	-
IIIC	-	-	1	100	1	100	0.283
IV	-	-	2	100	2	100	0.125
Subtipo Intrínseco							0.610
Luminal A	16	61.5	12	52.2	28	57.1	
Luminal B HER2+	5	19.2	3	13.0	8	16.3	
Luminal B HER2-	2	7.7	2	8.7	4	8.2	
Basal-like	2	7.7	2	8.7	4	8.2	
Sobrexpressão do HER2	1	3.8	4	17.4	5	10.2	
Subtipo Intrínseco (análise independente das classes)							
Luminal A	16	57.1	12	42.9	28	100	0.509
Luminal B HER2+	5	62.5	3	37.5	8	100	0.559
Luminal B HER2-	2	50	2	50	4	100	0.898
Basal-like	2	50	2	50	4	100	0.898
Sobrexpressão do HER2	1	20	4	80	5	100	0.118

Tabela 5 – Comparação entre o subgrupo que desenvolveu cardiotoxicidade e o que não desenvolveu cardiotoxicidade – Cancro da mama. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de

casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher

Não houve diferença nos dois grupos quanto ao estadiamento clínico-imagiológico ou histopatológico do cancro da mama (*cf. Tabela 5*). Denotou-se um predomínio de cancro da mama estadio IIA e IIB no grupo que desenvolveu CTp em comparação com o grupo nCTp onde predominaram cancros menos agressivos, estadio IA e IB. Quanto ao subtipo intrínseco é de ressaltar que a maior parte das doentes com sobreexpressão do HER2 não desenvolveram cardiotoxicidade, ao contrário das estatísticas dos demais subtipos intrínsecos.

	CTp		nCTp		Total		
	n	%	n	%	N	%	p
Esquema de QT							0.665
An	2	7.7	4	17.4	6	12.2	
An + T	9	34.6	9	39.1	18	36.7	
An + T + H	14	53.8	9	39.1	23	46.9	
Outro	1	3.8	1	4.3	2	4.1	
Esquema de QT (análise independente das classes)							
An	2	33.3	4	66.7	6	100	0.301
An + T	9	50	9	50	18	100	0.744
An + T + H	14	60.9	9	39.1	23	100	0.303
Outro	1	50	1	50	2	100	0.929
Radioterapia	19	73.1	19	82.6	38	77.6	0.425
Hormonoterapia	22	84.6	16	69.6	38	77.6	0.208
Não realizou HT	4	15.4	7	30.4	11	22.4	0.385
MSRE	14	53.8	7	30.4	21	42.9	
Inibidores da aromatase	7	26.9	8	34.8	15	36.6	
Agonistas LHRH	1	3.8	1	4.3	2	4.1	
Hormonoterapia (análise independente das classes)							
Não realizou HT	4	36.4	7	63.6	11	100	0.208
MSRE	14	66.7	7	33.3	21	100	0.098
Inibidores da aromatase	7	46.7	8	53.3	15	100	0.551
Aqonistas LHRH	1	50	1	50	2	100	0.929

Tabela 6 – Comparação entre o subgrupo que desenvolveu cardiotoxicidade e o que não desenvolveu cardiotoxicidade – Tratamento do cancro da mama. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do

grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; An – Antraciclina; An+T – Antraciclina + taxanos; An+T+H – Antraciclina + taxanos + anticorpo monoclonal; MSRE – Moduladores seletivos dos recetores do estrogénio; HT – Hormonoterapia; LHRH – *Human luteinizing hormone-releasing hormone* / Hormona libertadora da hormona luteinizante humana.

O tratamento instituído não foi diferente nos dois grupos avaliados. Verificou-se que a terapêutica mais usada foi baseada em antraciclina seguida de taxanos e trastuzumab (CTp 53.8%, nCTp 39.1%) (cf. Tabela 6). Existiu uma elevada percentagem de doentes que realizaram radioterapia (77.6% no total). Os fármacos predominantes no tratamento hormonoterápico no grupo CTp foram os MSRE (53.8%), havendo uma distribuição mais uniforme no grupo nCTp, com 34.8% a fazer inibidores da aromatase, 3.4% MSRE e 3.4% sem hormonoterapia.

	CTp		nCTp		Total		p
	n	%	n	%	N	%	
Número médio de avaliações da FEVE (Mínimo – Máximo)	4±1 2-7		3±1 2-5		3±1 2-7		0.371
Valor médio inicial da FEVE (%) (Mínimo – Máximo)	68.5±9.1 51.0-83.0		64.2±6.8 54.0-80.9		66.0±8.3 51.0-83.0		0.312
Valor médio da FEVE aquando cardiotoxicidade (%) (Mínimo – Máximo)	51.7±5.3 44.0-56.0		-		59.0±7.6 44.0-74.0		-
Tempo até cardiotoxicidade (dias) (Mínimo – Máximo)	178±85 29-354		-		-		-
Valor médio final da FEVE (%) (Mínimo – Máximo)	59.1±8.4 43.0-75.0		64.1±6.7 50.0-77.0		63.0±7.9 43.0-77.0		0.544
Δ FEVE (Mínimo – Máximo)	-9.4±6.3 -20.0 a 5.0		-0.2±3.7 -7.9 a 6.7		-3.6±7.0 -20.0 a 6.7		0.178
Método de avaliação							0.146
ARN	83	87.4	52	78.8	135	83.9	
Ecocardiograma	12	12.6	14	21.2	26	16.1	

Tabela 7 – Comparação entre o subgrupo que desenvolveu cardiotoxicidade e o que não desenvolveu cardiotoxicidade – Avaliação da FEVE. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Δ FEVE – Variação da FEVE inicial para a final; ARN – Angiografia de radionucleotídeos.

Todas as doentes tinham uma FEVE basal normal antes do início do tratamento oncológico (média de $66.0 \pm 8.3\%$) (cf. Tabela 7). O tempo médio entre a primeira medição da FEVE e a segunda foi de 3 ± 2 meses. O *follow-up* médio foi de 231 ± 105 dias (8 ± 4 meses), havendo diferença estatística no tempo de seguimento dos dois grupos (CTp 9 ± 3 meses; nCTp 6 ± 4 meses, $p=0.01$). Embora nos dois grupos se tenha verificado um decréscimo da FEVE basal para a FEVE final (nCTp $\Delta FEVE = -0.2 \pm 3.7\%$; CTp $\Delta FEVE = -9.4 \pm 6.3\%$), a variação média da FEVE basal para o momento em que se verificou cardiotoxicidade foi de $-9.4 \pm 5.1\%$, com $N=25$ (uma das doentes que teve cardiotoxicidade clínica não teve FEVE $< 50\%$), sem tradução estatística significativa. O tempo decorrido até cardiotoxicidade foi de 178 ± 85 dias, o que correspondeu a uma média de 4 ± 1 avaliações. O método mais usado foi a ARN (83.9%), não demonstrando diferença nas medições para com a ecocardiografia. Pelas recomendações clínicas, 61.2% fizeram a primeira avaliação da FEVE até aos 3 meses. Nos primeiros 3 meses foram feitas 32.1% das avaliações da FEVE, 27.4% até aos 6 meses, 25.9% até aos 9 meses e 14.6% até aos 12 meses.

	CTp		nCTp		Total		
	n	%	n	%	N	%	p
Medicação cardiovascular de novo	7	26.9	3	13.0	10	20.4	0.229
Aspirina / AP	-	-	-	-	-	-	-
βb	2	7.7	1	4.3	3	6.1	0.626
IECA	2	7.7	-	-	2	4.1	0.174
ARAI	1	3.8	1	4.3	2	4.1	0.929
ARM	-	-	1	4.3	1	2.0	0.283
Estatina	3	11.5	-	-	3	6.1	0.093
Outro antihipertensor	3	11.5	1	4.3	4	8.2	0.359
Hospitalização	15	57.7	10	43.5	25	51.0	0.321
Número médio de hospitalizações	1±2		1±2		1±2		0.244
(Mínimo – Máximo)	0-8		0-6		0-8		
Local							0.626
SU	24	85.7	21	80.8	45	83.3	
Internamento	4	14.3	5	19.2	9	16.7	

	CTp		nCTp		Total		
	n	%	n	%	N	%	<i>p</i>
Diagnóstico de IC	5	19.2	-	-	5	10.2	0.026
Classe funcional NYHA							0.086
I	2	7.7	-	-	2	4.1	
II	-	-	-	-	-	-	
III	3	11.5	-	-	3	6.1	
IV	-	-	-	-	-	-	
Tempo até diagnóstico de IC (dias)	181±134		-		209±134		-
(Mínimo – Máximo)	29-309		-		29-309		
Morte	-	-	1	4.3	1	2.0	0.283
Causa cardiovascular	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 8 – Comparação entre o subgrupo que desenvolveu cardiotoxicidade e o que não desenvolveu cardiotoxicidade – Outcomes. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; *p* – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; βb – Betabloqueador; IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARAll – Antagonista dos recetores da angiotensina II; ARM – Antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides ; SU – Serviço de Urgência; NYHA – New York Heart Association.

Após início da quimioterapia, cerca de 20.4% de todas as doentes necessitaram de novos fármacos: 20% βb, 13% IECA, 13% ARAll, 7% ARM, 20% estatina, 27% outro antihipertensor (cf. *Figura 6*). As doentes que desenvolveram cardiotoxicidade usaram mais estatinas (11.5%), outros antihipertensores (11.5%), βb (7.7%), IECA (7.7%) e ARAll (3.8%).

Distribuição do uso dos principais fármacos cardiovasculares após início de quimioterapia

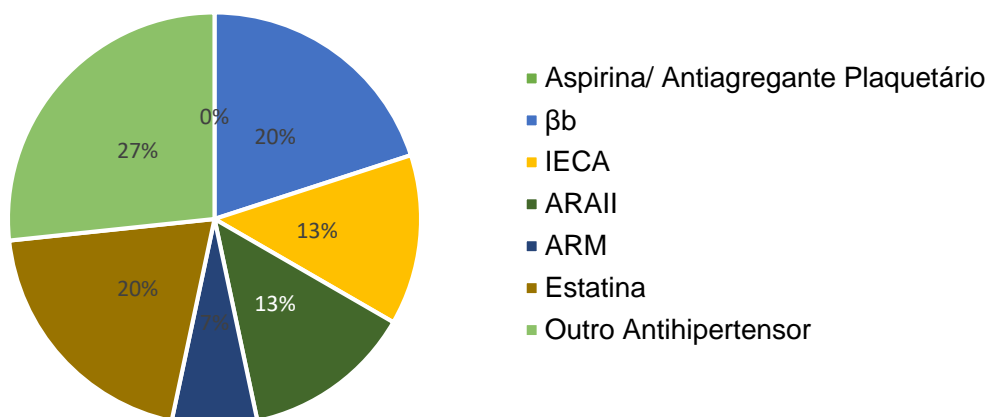


Figura 6 – Distribuição do uso dos principais fármacos cardiovasculares após início de quimioterapia. Legenda: βb - Betabloqueador; IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; ARAII – Antagonista dos Recetores da Angiotensina II; ARM – Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides.

Distribuição do uso dos principais fármacos cardiovasculares antes do início de quimioterapia

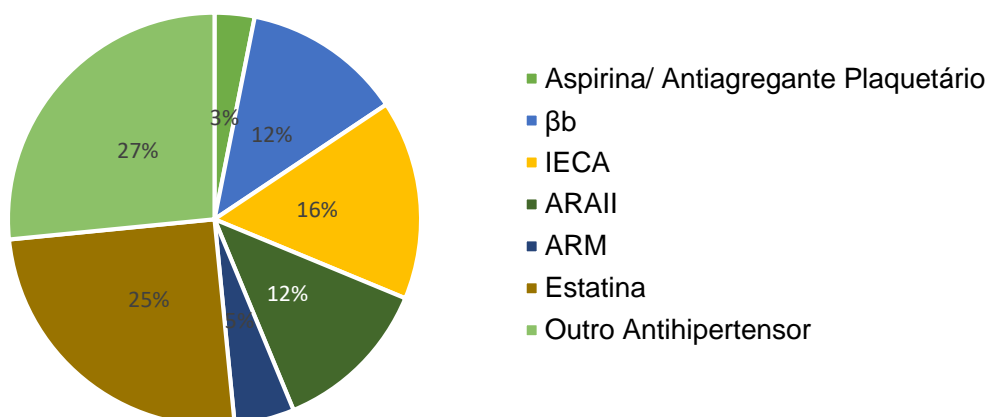


Figura 7 – Distribuição do uso dos principais fármacos cardiovasculares antes do início da quimioterapia. Legenda: βb – Betabloqueador; IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina; ARAII – Antagonista dos Recetores da Angiotensina II; ARM – Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides

Quando comparado com o uso de fármacos de modo basal, a distribuição afigurou-se semelhante, com relevo na necessidade de antihipertensores e estatinas (*cf. Figura 7*).

De igual modo, não houve diferença significativa nos restantes *outcomes* de cardiotoxicidade, como hospitalização, diagnóstico de insuficiência cardíaca ou morte.

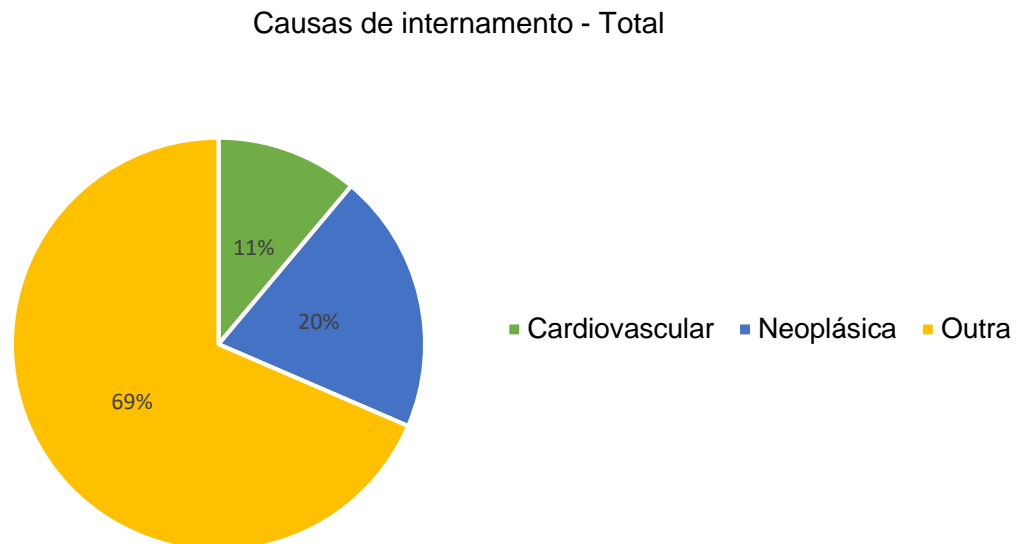


Figura 8 – Causas de hospitalização – Total de doentes que cumpriam os critérios de inclusão

Das 54 hospitalizações registadas, 48.15% foram no grupo nCTp e 51.85% foram nos CTp, sendo os dois grupos comparáveis. O recurso ao Serviço de Urgência foi mais frequente que o número de internamentos, não havendo diferenças entre as CTp (85.7%) e as nCTp (80.8%, $\chi^2(1)=2.37$, $p=0.626$). Outras causas não cardíacas ou relacionadas à neoplasia foram os principais motivos de hospitalização, sendo que a causa cardíaca vem em 3º lugar, responsável por 9.3% das hospitalizações totais (*cf. Figura 8*).

Sintomatologia de IC desenvolveu-se em 7 doentes (14.3%), sendo que em 1 deles não houve correlação com a diminuição da FEVE.

Avaliação de Potenciais Preditores de Cardiotoxicidade Precoce

Variável	HR	IC95%		p
Idade ao diagnóstico	1.0	1.0	1.1	0.153
Hipertensão arterial	0.9	0.4	2.3	0.848
Dislipidemia	0.9	0.4	2.4	0.900
Diabetes mellitus	0.6	0.1	2.9	0.555
Tabagismo	1.8	0.7	4.7	0.208
Obesidade	0.9	0.3	2.4	0.835
História familiar de doença isquémica cardiovascular em idade precoce	-	-	-	-
DCV existente	0.8	0.2	3.2	0.706
DRC grave	0.9	0.1	6.8	0.919
Medicação cardiovascular basal	1.8	0.7	4.3	0.215
Aspirina / Antiagregante plaquetário	1.0	0	-	1.000
βb	9.6	2.4	39.0	0.002
IECA	0.4	0.1	3.0	0.363
ARAI	6.4	1.3	32.1	0.023
ARM	24.5	1.	391.7	0.024
Estatina	0.7	0.2	3.1	0.654
Outro antihipertensor	1.0	0.4	3.1	0.955
Analiticamente				
Hipocalcémia	1.4	0.2	10.5	0.764
Hipomagnesiémia	24.5	1.5	391.7	0.024
Classe de Risco Cardiovascular*				
Baixo	1			0.370
Moderado	2.2	0.5	10.2	0.297
Alto / Muito Alto	0.7	0.3	1.7	0.452
Classe de Risco Cardiovascular* (avaliação individual por classes)				
Baixo	1.2	0.5	2.7	0.665
Moderado	2.5	0.6	11.2	0.227
Alto / Muito Alto	0.7	0.3	1.6	0.366

Tabela 9 – Hazard Ratio de regressão logística de Cox univariada para avaliação de possíveis preditores de cardiotoxicidade precoce – Características basais das doentes. * Classe de Risco Cardiovascular calculada com base nas tabelas de baixo risco SCORE da ESC ⁴⁷, com adaptação da DGS

⁴⁸. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; *p* – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; DCV – Doença cardiovascular; DRC grave – Doença renal crónica estadio ≥ 4 (taxa de filtração glomerular ≤ 29 mL/min/1.73m²); AP – Antiagregante plaquetário; β b – Betabloqueador; IECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina; ARAII – Antagonistas dos recetores da angiotensina II; ARM – Antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides.

Apesar da predominância de FRCV no grupo CTp, nenhum revelou ser preditor de CTp. Neste aspeto tomam relevo o uso de fármaco *ad initio*: ARM (*HR*=24.5), β b (*HR*=9.6) e ARAII (*HR*=6.4). A presença de hipomagnesiémia também aumentou substancialmente o risco de cardiotoxicidade.

Já o uso de IECA e estatinas revelam um efeito potencialmente cardioprotetor. Quando comparadas em doentes com RCV elevado, verifica-se que 46.6% das doentes estavam *ad initio* a tomar estatinas, aumentando para 61.5% quando do início da quimioterapia, sendo que para os IECA, 15.4% das doentes de elevado RCV estavam a tomar o fármaco antes de iniciar quimioterapia, adicionado a apenas mais 2 doentes (8.0%) de baixo risco CV após início de QT.

Variável	HR	IC95%		p
Estadio Tumoral				
IA	1			0.486
IB	1.0	0.2	4.2	0.981
IIA	1.4	0.4	5.2	0.580
IIB	0.5	0.2	1.8	0.296
IIIA	-	-	-	-
IIIB	-	-	-	-
IIIC	-	-	-	-
IV	1.6	0.2	15.3	0.674
Estadio Tumoral (avaliação individual de cada classe)				
IA	1.2	0.4	3.6	0.713
IB	1.2	0.4	3.6	0.742
IIA	1.9	0.7	4.9	0.192
IIB	0.4	0.2	1.1	0.087
IIIA	1.7	0.2	13.5	0.599
IIIB	-	-	-	-
IIIC	-	-	-	-

Variável	HR	IC95%		p
IV	-	-	-	-
Subtipo Intrínseco				
Luminal A	1			0.240
Luminal B HER2+	0.5	0.2	1.4	0.171
Luminal B HER2-	0.7	0.2	3.2	0.654
<i>Basal-like</i>	4.3	0.8	22.5	0.089
Sobreexpressão do HER2	0.8	0.1	5.9	0.791
Subtipo Intrínseco (avaliação individual de cada classe)				
Luminal A	1.5	0.6	3.3	0.375
Luminal B HER2+	0.5	0.2	1.4	0.162
Luminal B HER2-	0.8	0.2	3.6	0.799
<i>Basal-like</i>	5.1	1.0	26.5	0.053
Sobreexpressão do HER2	0.9	0.1	6.8	0.919

Tabela 10 – Hazard Ratio de regressão logística de Cox univariada para avaliação de possíveis preditores de cardiotoxicidade precoce – Características do cancro da mama. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher

Nenhum dos fatores intrínsecos ao cancro da mama influenciou de modo significativo o risco de CTp (*cf. Tabela 10*). No entanto, quando apreciado individualmente cada subtipo intrínseco, verificou-se que o subtipo *basal-like* conferiu um incremento superior a 5 vezes no risco de CTp, com uma significância muito *borderline* ($p=0.053$), enquanto que o subtipo luminal B HER2+ tende a reduzir o risco de cardiotoxicidade para metade.

Variável	HR	IC95%		p
Esquema de QT				
An	1			0.470
An + T	1.3	0.3	6.0	0.777
An + T + H	1.1	0.2	5.3	0.865
Outro	6.7	0.5	92.0	0.153
Esquema de QT (avaliação individual de cada classe)				
An	0.8	0.2	3.6	0.800
An + T	1.1	0.5	2.4	0.892

Variável	HR	IC95%		p
An + T + H	0.9	0.4	2.0	0.758
Outro	5.7	0.6	51.3	0.118
Radioterapia	0.3	0.1	0.8	0.020
Hormonoterapia	0.8	0.3	2.3	0.624
Não realizou hormonoterapia	1			0.359
MSRE	0.6	0.2	2.0	0.447
Inibidores da aromatase	0.9	0.3	3.1	0.870
Agonistas LHRH	4.4	0.4	46.7	0.215
Hormonoterapia (avaliação individual de cada classe)				
Não realizou hormonoterapia	1.3	0.4	3.9	0.624
MSRE	0.6	0.3	1.5	0.290
Inibidores da aromatase	1.2	0.5	3.0	0.666
Agonistas LHRH	5.7	0.6	51.3	0.118

Tabela 11 – Hazard Ratio de regressão logística de Cox univariada para avaliação de possíveis preditores de cardiotoxicidade precoce – Características do tratamento do cancro da mama. Legenda: CTp – Desenvolveu cardiotoxicidade; nCTp – Não desenvolveu cardiotoxicidade; N – Número total de doentes que cumpriam critérios de inclusão; n – número de casos que se incluem no grupo; % - percentagem correspondente ao número de casos do grupo; p – significância estatística pelo teste do Chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher; An – Antraciclina; An+T – Antraciclina + taxanos; An+T+H – Antraciclina + taxanos + anticorpo monoclonal; MSRE – Moduladores seletivos dos recetores do estrogénio; LHRH – *Human luteinizing hormone-releasing hormone* / hormona libertadora da hormona luteinizante humana.

Na nossa amostra, o esquema terapêutico selecionado não pareceu ter influência significativa sobre o risco de CTp (*cf. Tabela 11*). No entanto, outros esquemas que não incluíam antraciclina tenderam a aumentar esse risco. O uso de radioterapia demonstrou ser protetor de CTp. A hormonoterapia com agonistas LHRH conferiu um risco 5.7 vezes maior que o seu não uso, mas quem utilizou MSRE teve um risco inferior de CTp.

Apesar de se registar 1 morte no período definido para este estudo, a sua causa não foi cardiovascular, pelo que este *outcome* não tomou relevo nesta situação.

Discussão

Principais achados

Neste estudo, a incidência de cardiotoxicidade precoce foi de 53.1%. Os preditores de CTp encontrados foram a presença de hipomagnesiemia, o uso de ARAlI e β b. Como possíveis preditores de CTp (p não significativo) encontraram-se: outros esquemas terapêuticos que não contemplem antraciclinas ($HR=6.7$), hormonoterapia com agonistas LHRH ($HR=4.4$), subtipo *basal-like* ($HR=4.3$) e luminal A ($HR=1.5$), classe de RCV moderado ($HR=2.2$), tabagismo ativo ($HR=1.8$), uso de medicação antes do início de quimioterapia ($HR=1.8$), estadio tumoral IV ($HR=1.6$) e IIA ($HR=1.4$) e hipocalcemia ($HR=1.4$). O uso de IECA, estatinas e radioterapia conferiu menor risco de CTp.

Comparações com outros estudos

Incidência de Cardiotoxicidade Precoce

Na literatura encontram-se incidências de CTp muito variáveis, dependendo dos critérios de inclusão nos estudos. A maior parte dos ensaios clínicos exclui doentes com patologias prévias de modo a perceber o efeito de determinado fator, pelo que os valores de cardiotoxicidade têm pouca acurácia. Mesmo havendo um viés de seleção, é possível extrapolar os resultados deste estudo à população com cancro da mama servida pelo CHP. A própria variação na definição de CTp leva à difícil comparação dos achados entre estudos. Vários estudos e *guidelines* internacionais⁴⁹ baseiam-se numa definição criada por um consenso das Sociedades Europeia e Americana de Imagiologia (2014) de disfunção cardíaca induzida por terapêutica oncológica (redução da FEVE >10% até um valor <53% usando ecoTT)⁴⁴, encontrando incidências de CTp que variam dentro dos 16-20% (16%⁵⁰, 18%⁵¹, 18.9%⁵², 20.7%⁵³). Apesar desta diferença na incidência de CTp, a diminuição da FEVE ao longo de 1 ano ($-3.6\pm 7.0\%$) foi comparável à de um estudo recente com maior número de participantes (-3.6% com doxorrubicina a -6.6% com doxorrubicina + trastuzumab)⁵⁴.

Preditores de Cardiotoxicidade Precoce

Uso de Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides

O uso de espironolactona não aumenta o risco de cancro da mama a longo prazo⁵⁵, pelo que pode ser usado para controlo tensional neste subgrupo de mulheres. No entanto, estudos que demonstraram os efeitos dos ARM na cardiotoxicidade precoce foram descontinuados por

ausência de resultados⁵⁶, pelo que não existe comparação para os resultados obtidos no presente estudo.

Presença de hipomagnesiémia

A hipomagnesiémia é um fator de risco classicamente associado ao uso de agentes alquilantes, aumentando o risco de doença coronária especialmente se combinado com deficiência de vitamina D.^{57, 58} Este estudo comprova que a sua existência *à priori* prediz elevado risco de CTP por vários esquemas terapêuticos. Tal efeito poderá ser devido ao desequilíbrio eletrolítico desencadeado pela deficiência de magnésio (com disfunção endotelial, efeito pró-trombótico, aumento do tônus vascular e disfunção mitocondrial⁵⁹)⁶⁰, que pode resultar num ambiente aterosclerótico, com calcificação vascular ou pró-trombótico⁶¹, o que potencialmente aumenta o risco de IC^{62, 60}, embora estudos recentes tenham contestado tais resultados⁶³.

A hipocalcémia é um achado raro em síndromes paraneoplásicas, estando geralmente associado a hipoparatiroidismo primário ou secundário (pós-RT) e metástases osteoblásticas.⁶⁴ Na IC por hipocalcémia, o mecanismo mais comum é o *hungry bone syndrome*, pelas metástases osteoblásticas, que causam hipocalcémia prolongada num doente com hipotiroidismo pós-RT.⁶⁴ A presença de hipocalcémia à altura do início da quimioterapia revelou ser apenas um possível preditor de cardiotoxicidade, com fraca associação a este *outcome*.

De um modo geral, a deficiência eletrolítica de magnésio ou cálcio apresentam efeitos a nível cardíaco, que variam da taquicardia à hipotensão, criando um ambiente *ad initio* hostil e propício ao desequilíbrio eletrometabólico induzido por fármacos cardiotóxicos. Deste modo, será sempre aconselhável proceder a uma avaliação inicial do perfil eletrolítico do doente antes de iniciar quimioterapia para proceder às devidas correções e possivelmente diminuir o efeito cardiotóxico da quimioterapia.

Uso de betabloqueadores

A maior parte dos estudos publicados refere-se ao benefício do uso de betabloqueadores para redução da mortalidade em doentes com diminuição da função cardíaca/insuficiência cardíaca crónica⁶⁶ através da sua atividade anti-apoptótica e inibitória da formação de radicais livres⁶⁷. Os achados deste estudo referem-se ao uso de betabloqueadores *ad initio*, como preditores de CTP. A explicação mais provável será da disfunção cardiovascular prévia que motivou o uso de betabloqueadores e que torna o doente mais suscetível a uma descompensação da função ventricular esquerda aquando da administração de quimioterapia que cause *remodeling* ventricular esquerdo, não prevenível pelo uso de βb , como comprovado pelo estudo MANTICORE 101-Breast, 2017⁶⁸. Oliva *et al*, 2012, concluíram que a associação de βb com IECA ou ARAII durante o primeiro trimestre de tratamento com trastuzumab aumenta a

tensão arterial e diminui a FEVE, embora com recuperação da FEVE a 12 meses.⁶⁹ Os achados do estudo clínico OVERCOME revelam o efeito preventivo de DVE do uso de perindopril e bisoprolol em patologias hematológicas malignas,⁷⁰ pelo que levanta questões na sua comparação com os resultados obtidos: será que o efeito protetor dos β b será dependente do tipo de cancro (Boudreau *et al*, 2014, afirma que o risco de recorrência do cancro da mama aumenta com o uso de β b)⁷¹? Ou será dependente do tipo de tratamento? Ou apenas se prende pelo seu uso indiscriminado em todas as doentes que iniciam quimioterapia (com base num grupo de baixo RCV)?

Uso de antagonistas dos recetores da angiotensina II

O uso de candersartan no estudo PRADA revelou preservar a função ventricular esquerda em mulheres com cancro da mama sem comorbilidades graves, submetidas a quimioterapia, e com isso reduzir a incidência de CTp.⁷² Contrariamente, o presente estudo encontrou um risco significativamente aumentado de CTp nas doentes que iniciaram terapêutica com ARAII antes do início da quimioterapia, explicável pela classificação do RCV destes doentes (80% risco moderado a muito alto). Um ensaio clínico recente foi concordante com os nossos achados, indicando que o uso de candersartan não protege contra a diminuição da FEVE durante ou logo após tratamento com trastuzumab.⁷³

Potenciais Preditores De Cardiotoxicidade

Tratamento oncológico

Quimioterapia

No grupo incluído neste estudo, o uso de outros esquemas terapêuticos que não contemplem antraciclinas demonstrou estar fracamente associado a maior risco de CTp do que o uso de antraciclinas, o que pode refletir o efeito do baixo número amostral.

Hormonoterapia

O uso de agonistas LHRH conferiu um risco quase 6 vezes superior de CTp. O seu principal mecanismo de ação é a estimulação do eixo hipotálamohipofisário que induz supressão estrogénica e a menopausa. Estes achados podem ser decorrentes do ganho ponderal secundário à supressão estrogénica, com a diminuição do metabolismo.

De modo contrário, o uso de MSRE reduziu o risco de CTp. Está comprovado que o tamoxifeno reduz os níveis de colesterol total e LDL, reduzindo com isso o risco cardiovascular das doentes. Existem estudos que apontam no sentido de que os MSRE possam servir para tratamento concomitante do cancro da mama e, de modo oportuno, de patologias cardiovasculares em mulheres.^{74, 75}

Classificação Tumoral

Subtipo intrínseco

O subtipo intrínseco de um cancro baseia-se na caracterização histológica de recetores hormonais, marcadores de proliferação (Ki67) e expressão do gene HER2.⁷⁶ Os cancros *basal-like* tendem a ser complicados no seu tratamento, por semelhança histológica com o tecido mamário normal e por haver rotineiramente maior quimiorresistência⁷⁷, o que obriga a um aumento progressivo de dose (usualmente doxorrubicina), produzindo mais espécies reativas de oxigénio e culminando numa maior apetência para cardiotoxicidade. O raciocínio inverso pode ser feito para os achados de redução do risco de CTp com um cancro do subtipo luminal B HER2+, uma vez que há mais armas terapêuticas ao dispor, terapias dirigidas ao alvo e menos quimiorresistências, que lhe conferem melhor prognóstico pós instituição da terapêutica.

Estadio tumoral

Do mesmo modo que o estadio IIA parece quase que duplicar o risco de CTp, o estadio tumoral IIB está associado a uma redução de aproximadamente metade do risco de CTp. Embora nenhum dos dois resultados tenha valor estatístico apreciável, servem como referência para se ter em atenção aquando do tratamento de cancros com estes dois estádios tumorais.

Classe de risco cardiovascular

A associação encontrada entre a classe de RCV e cardiotoxicidade deve ser interpretada à luz dos múltiplos parâmetros que a definem e que traduzem, de modo já validado, um risco acrescido de DCV.⁷⁸ Não há nenhum estudo que tenha aplicado este score de risco cardiovascular basal a doentes com cancro da mama, pelo que a sua validação neste subgrupo de doentes está ainda pendente. No entanto, será uma ferramenta rápida para avaliar o perfil de risco cardiovascular basal dessas doentes, uma vez que os grupos classificados como risco alto/muito alto, de acordo com a DGS, têm maior risco de CTp. Os achados aparentemente paradoxais de diminuição do risco (embora não significativo) para classes de risco cardiovascular elevadas podem traduzir a maior atenção que é dada a estas doentes e a escolha terapêutica menos cardiotóxica, a fim de provocar menor disrupção de um já frágil equilíbrio cardiovascular.

Tabagismo

Neste estudo, o tabagismo aumentou 1.8 vezes o risco de CTp em comparação com não fumadoras, embora de um modo não significativo. O tabaco e as demais substâncias presentes num cigarro têm efeito nefasto tanto sobre o risco de cancro da mama como do sistema cardiovascular, quer pela produção de tóxicos como de substâncias pró-inflamatórias e oxidativas, que inibem a apoptose e aumentam a angiogenese, conferindo um risco adicional de CTp.²⁰ O próprio *remodeling* do VE induzido pelo tabagismo justifica este achado.^{79, 80}

Outros resultados de relevo

Considera-se a necessidade da prescrição de novos fármacos cardiovasculares após o início da quimioterapia como um indicador de diminuição da função cardíaca. Neste estudo verificou-se que a prescrição de novos fármacos cardiovasculares após a verificação de cardiotoxicidade foi baixa, predominando o uso de estatinas e antihipertensores, em vez dos recomendados IECA e β b para o tratamento da CTp assintomática.^{4,5} A percentagem de pessoas que iniciou IECA ou β b neste estudo após diminuição do valor da FEVE compatível com cardiotoxicidade é de 11.5%, o que traduz a importância de recomendações clínicas mais uniformes e com mais ênfase na definição de cardiotoxicidade subclínica e especialmente no seu tratamento.

O uso de aspirina profilática em mulheres está largamente estudado tanto a nível da prevenção de eventos cardiovasculares como na redução da progressão e metastização tumoral.⁸¹ A evidência de estudos anteriores mostra que as doentes com cancro da mama tratadas com ácido acetilsalicílico à altura do diagnóstico têm maior sobrevida sem doença a 1 ano (97.3% vs 94.1%)⁸², embora não reflitam a sobrevida sem doença cardíaca neste subgrupo específico. As guidelines da ESC 2016 não recomendam o uso profilático de antiagregantes plaquetários para redução da incidência de cardiotoxicidade por antraciclinas ou trastuzumab⁴, pelo que neste estudo os resultados não foram conclusivos por inexistência de doentes a tomar aspirina pós-início de quimioterapia.

Protetores de Cardiotoxicidade Precoce

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Apesar de esta classe terapêutica ser recomendada para o tratamento da cardiotoxicidade assintomática, verificou-se que o seu uso prévio ao início de quimioterapia tem efeito protetor de CTp. Tal é devido à redução da apoptose e do stress oxidativo a nível celular, diminuição da pré e pós-carga e do atraso do *remodelling* do ventrículo esquerdo a longo prazo^{83 84}, contrariando o efeito dos fármacos cardiotóxicos.

Estatinas

As estatinas, por inibição da HMG-CoA redutase, diminuem os produtos da degradação do mevalonato, e consequentemente, apresentam uma pleiotropia de efeitos no organismo para além da redução dos lípidos, reduzindo a morbimortalidade cardiovascular, como comprovado por este estudo.²⁰ Assim, têm também efeito anti-inflamatório/redução do stress oxidativo, que diminui o *remodelling* cardíaco, interferindo com um dos mecanismos de cardiotoxicidade por antraciclinas.⁸⁵ O subtratamento de mulheres com cancro da mama com estatinas parece ser

transversal, com resultados de um estudo numa clínica de oncologia ginecológica a rondar os 60.9% de risco CV moderado a alto (score de risco ASCVD).⁸⁶ Neste estudo a percentagem foi semelhante, com 46.2% das doentes classificadas com risco cardiovascular alto/muito alto a tomar estatinas no início, subindo para 61.5% após início da quimioterapia.

Radioterapia

As doentes submetidas a radioterapia tiveram menor risco de CTp. Este efeito pode ser devido a vários fatores, nomeadamente ao facto de que RT está mais frequentemente associada a cardiotoxicidade tardia do que precoce e à limitada informação que a diminuição da FEVE nos dá quanto à destruição miocárdica induzida pela RT (comprovada por técnicas imagiológicas mais sensíveis)⁸⁷. Também se sabe que há dose e local-dependência no efeito da RT sobre o miocárdio, pelo que a validação deste achado deve ser interpretada no desconhecimento destes dados.

Forças e Limitações

Uma das principais vantagens deste estudo é a inclusão de doentes com risco cardiovascular aumentado *a priori*, que se assemelha ao perfil demográfico da população servida pelo CHUP. A própria avaliação dos fatores de risco conhecidos a nível euroamericano numa população mais restrita como a portuguesa, com o seu perfil cardiovascular intrínseco, é um acréscimo informativo valioso para se prestar atenção aquando da prescrição quimioterápica.

Sendo um estudo retrospectivo, baseado em informações de processos clínicos, há um viés de limitação da informação disponível, restringindo o número de participantes. Consequentemente, o baixo número de indivíduos com MACE na amostra limita o poder estatístico, e o uso de múltiplos testes aumenta o risco de resultados falso-positivos.

A própria definição de cardiotoxicidade precoce provou ser um fator determinante para a elevada incidência de CTp na população em estudo em comparação com a literatura e limitante para o número de indivíduos estudados, uma vez que teriam que ter obrigatoriamente pelo menos 2 avaliações da FEVE. Avaliar a tradução clínica desta definição não está no âmbito deste artigo investigacional, sendo necessário estudar as doentes a longo prazo para saber o impacto da CTp nos principais MACE.

Conclusão

Com base nos achados deste estudo, realçamos a importância da completa e cuidadosa avaliação cardiovascular inicial das doentes com necessidade de serem submetidas a quimioterapia, não esquecendo a história pregressa e o uso de medicação sugestiva de patologia cardiovascular prévia. Incentivamos a uma monitorização mais apertada e regular da função cardíaca, seguindo as mais recentes recomendações clínicas, com avaliações da FEVE de 3/3 meses no primeiro ano de quimioterapia, como parte integrante da rotina de seguimento das doentes. O principal objetivo deverá ser a deteção atempada de cardiotoxicidade subclínica para se iniciarem estratégias mitigadoras dos efeitos cardíacos nefastos desta terapêutica⁴⁵.

Também salientamos a importância de uma uniformização na definição de cardiotoxicidade precoce, para que os dados de vários estudos se tornem comparáveis e ganhem com isso relevo no seguimento das doentes. Uma solução futura será a realização de um estudo em moldes semelhantes, de modo prospetivo e com um tempo superior de *follow-up*, uma vez que o desenho deste estudo pode ser aplicado a projetos investigacionais futuros com maior impacto.

Referências Bibliográficas

1. Miranda N, Portugal C, Nogueira PJ, et al. Portugal – Doenças Oncológicas em números – 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2016.
2. Crocetti E, Roche L, Buzzoni C, et al. Trends in net survival from breast cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2017;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S85-s91. doi: 10.1097/cej.0000000000000291 [published Online First: 2016/12/23]
3. Yu AF, Jones LW. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardio-Oncology* 2016;2(1) doi: 10.1186/s40959-016-0011-5
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
5. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293 [published Online First: 2012/11/20]
6. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016;0(0):JCO.2016.70.5400. doi: doi:10.1200/JCO.2016.70.5400
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* 2013;128(16):e240-e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
8. Abdel-Qadir H, Amir E, Thavendiranathan P. Prevention, Detection, and Management of Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction. *The Canadian journal of cardiology* 2016;32(7):891-9. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.028 [published Online First: 2016/04/28]
9. Earl HM, Vallier AL, Dunn J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events in the Persephone trial. *British journal of cancer* 2016;115(12):1462-70. doi: 10.1038/bjc.2016.357
10. Bordoni B, Urbinati S, Tosoni A, et al. La consulenza cardiologica "mirata" nel paziente oncologico sottoposto a chemioterapia: come prevenire e monitorare la cardiotossicità in maniera appropriate. / [Cardiologic evaluation of patients undergoing chemotherapy]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2014;82:68-74.
11. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(9):547-58. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65
12. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol* 2011;16(3):70-4. [published Online First: 2011/11/09]
13. Sando A, Kitas GD, Carmichael AR. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. *Vascular health and risk management* 2015;11:223-8. doi: 10.2147/vhrm.s69641 [published Online First: 2015/04/22]
14. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol* 2011;16(3):70-74.
15. Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Ann Oncol* 2011;22(6):1250-8. doi: 10.1093/annonc/mdq543
16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306
17. Guenancia C, Ladoire S, Ghiringelli F, et al. Implications of excess weight in the cardiotoxicity of anthracyclines and trastuzumab in breast cancer. *Archives of cardiovascular diseases* 2017;110(2):69-71. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.004 [published Online First: 2017/02/22]

18. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S82-7. doi: 10.1002/ajh.23143
19. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1435-41. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.037
20. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133(11):1104-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
21. Zordoky BN, Radin MJ, Heller L, et al. The interplay between genetic background and sexual dimorphism of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology* 2016;2(1) doi: 10.1186/s40959-016-0013-3
22. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8):809-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061 [published Online First: 2013/12/03]
23. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1980-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026
24. Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* 2016;6(10):e012798. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012798
25. Adao R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2013;32(5):395-409. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.002 [published Online First: 2013/04/30]
26. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013 [published Online First: 2014/09/07]
27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast cancer research and treatment* 2008;107(3):443-50. doi: 10.1007/s10549-007-9803-5 [published Online First: 2007/11/06]
28. Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/jaha.113.000472 [published Online First: 2014/03/04]
29. Pavo N, Raderer M, Hulsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101(23):1874-80. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848 [published Online First: 2015/09/30]
30. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):517-22. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00748-8
31. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem* 2015;61(9):1164-72. doi: 10.1373/clinchem.2015.241232
32. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation Heart failure* 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/circheartfailure.115.002661 [published Online First: 2016/01/10]
33. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1042-9. doi: 10.1200/jco.2010.30.3404 [published Online First: 2012/03/01]
34. Inanc MT, Karadavut S, Aytakin M, et al. The relationship between plasma hyaluronan levels and anthracycline-related cardiotoxicity in breast cancer patients. *Int J Cardiol* 2016;218:246-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.054

35. Rigaud VO, Ferreira LR, Ayub-Ferreira SM, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget* 2016 doi: 10.18632/oncotarget.14355 [published Online First: 2017/01/05]
36. Chaudhari U, Nemade H, Gaspar JA, et al. MicroRNAs as early toxicity signatures of doxorubicin in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Archives of toxicology* 2016;90(12):3087-98. doi: 10.1007/s00204-016-1668-0 [published Online First: 2016/02/05]
37. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(1):77-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
38. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1375-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006
39. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100(21):1673-80. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538
40. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3429-36. doi: 10.1200/jco.2009.26.7294 [published Online First: 2010/06/10]
41. Cubbon RM, Lyon AR. Cardio-oncology: Concepts and practice. *Indian heart journal* 2016;68 Suppl 1:S77-85. doi: 10.1016/j.ihj.2016.01.022 [published Online First: 2016/04/09]
42. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407 [published Online First: 2003/05/27]
43. Sabel MS, Levine EG, Hurd T, et al. Is MUGA scan necessary in patients with low-risk breast cancer before doxorubicin-based adjuvant therapy? Multiple gated acquisition. *American journal of clinical oncology* 2001;24(4):425-8. [published Online First: 2001/07/28]
44. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012 [published Online First: 2014/08/31]
45. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/circulationaha.114.013777 [published Online First: 2015/05/08]
46. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37(21):1642-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv510
47. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092 [published Online First: 2012/05/05]
48. Saúde D-Gd. Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). In: Saúde DdQn, ed. Atualizado a 21/1/2015 ed. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2013.
49. Cueva JF, Antolin S, Calvo L, et al. Galician consensus on management of cardiotoxicity in breast cancer: risk factors, prevention, and early intervention. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2017 doi: 10.1007/s12094-017-1648-8 [published Online First: 2017/03/28]
50. Tang Q, Jiang Y, Xu Y, et al. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 2017;45(4):222-30. doi: 10.1002/jcu.22434 [published Online First: 2016/12/03]

51. Tryfonidis K, Marreaud S, Khaled H, et al. Cardiac safety, efficacy, and correlation of serial serum HER2-extracellular domain shed antigen measurement with the outcome of the combined trastuzumab plus CMF in women with HER2-positive metastatic breast cancer: results from the EORTC 10995 phase II study. *Breast cancer research and treatment* 2017 doi: 10.1007/s10549-017-4203-y [published Online First: 2017/03/23]
52. Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A, et al. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 2017;36(1):9-15. doi: 10.1016/j.repc.2016.06.009 [published Online First: 2016/12/14]
53. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, et al. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. *PloS one* 2016;11(12):e0165262. doi: 10.1371/journal.pone.0165262 [published Online First: 2016/12/03]
54. Narayan HK, Finkelman B, French B, et al. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation* 2017;135(15):1397-412. doi: 10.1161/circulationaha.116.023463 [published Online First: 2017/01/21]
55. Mackenzie IS, MacDonald TM, Thompson A, et al. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ : British Medical Journal* 2012;345 doi: 10.1136/bmj.e4447
56. Colombia UoB. A Prospective Randomized Placebo-controlled Study of the Effect of Eplerenone on Left Ventricular Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline Therapy for Breast Cancer. Adis International Ltd. Part of Springer Science+Business Media Springer International Publishing AG, 2017.
57. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & therapeutics* 2010;125(2):196-218. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.002 [published Online First: 2009/10/31]
58. Hodgkinson E, Neville-Webbe HL, Coleman RE. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2006;18(9):710-8. [published Online First: 2006/11/15]
59. Szabo I, Leanza L. The Roles of Mitochondrial Cation Channels Under Physiological Conditions and in Cancer. *Handbook of experimental pharmacology* 2016 doi: 10.1007/164_2016_92 [published Online First: 2016/12/21]
60. Gromova OA, Torshin IY, Nazarenko AG, et al. [Deficiency of Magnesium and Pyridoxine as a Risk Factors for Coronary Heart Disease]. *Kardiologiia* 2016;56(10):55-62. [published Online First: 2017/03/16]
61. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews* 2015;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014 [published Online First: 2014/12/30]
62. Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The American journal of clinical nutrition* 2014;100(3):756-64. doi: 10.3945/ajcn.114.085167 [published Online First: 2014/07/18]
63. Angkananard T, Anothaisintawee T, Eursiriwan S, et al. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95(50):e5406. doi: 10.1097/md.0000000000005406 [published Online First: 2016/12/16]
64. Farolfi A, Ferrario C, Aquilina M, et al. Paraneoplastic hypocalcemia-induced heart failure in advanced breast cancer: A case report and literature review. *Oncology letters* 2015;10(2):773-77. doi: 10.3892/ol.2015.3326 [published Online First: 2015/12/02]
65. Hermus A, Beex L, van Liessum P, et al. Hypocalcemia due to osteoblastic metastases and diminished parathyroid reserve in a patient with advanced breast cancer. *Klinische Wochenschrift* 1988;66(14):643-6. [published Online First: 1988/07/15]

66. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *The BMJ* 2013;346 doi: 10.1136/bmj.f55
67. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2004;37(4):837-46. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024 [published Online First: 2004/09/24]
68. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35(8):870-77. doi: 10.1200/jco.2016.68.7830 [published Online First: 2016/11/29]
69. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist* 2012;17(7):917-24. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0445 [published Online First: 2012/06/08]
70. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072 [published Online First: 2013/04/16]
71. Boudreau DM, Yu O, Chubak J, et al. Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2014;144(2):405-16. doi: 10.1007/s10549-014-2870-5 [published Online First: 2014/02/22]
72. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Journal* 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
73. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2016;2(8):1030-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726 [published Online First: 2016/06/28]
74. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;142:142-54. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.011 [published Online First: 2014/01/01]
75. Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2013;20(2):148-55. doi: 10.1097/MED.0b013e32835ed58b [published Online First: 2013/02/21]
76. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298
77. Robinson P, Kasembeli M, Bharadwaj U, et al. Substance P Receptor Signaling Mediates Doxorubicin-Induced Cardiomyocyte Apoptosis and Triple-Negative Breast Cancer Chemoresistance. *BioMed research international* 2016;2016:1959270. doi: 10.1155/2016/1959270 [published Online First: 2016/03/17]
78. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003. [published Online First: 2003/06/06]
79. Chirinos JA, Akers SR, Trieu L, et al. Heart Failure, Left Ventricular Remodeling, and Circulating Nitric Oxide Metabolites. *J Am Heart Assoc* 2016;5(10) doi: 10.1161/jaha.116.004133
80. Gu L, Pandey V, Geenen DL, et al. Cigarette smoke-induced left ventricular remodelling is associated with activation of mitogen-activated protein kinases. *European journal of heart failure* 2008;10(11):1057-64. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.009 [published Online First: 2008/09/26]

81. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *The Lancet Oncology* 2009;10(5):501-7. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70035-x [published Online First: 2009/05/05]
82. Sendur MA, Aksoy S, Ozdemir NY, et al. Impact of acetylsalicylic Acid on the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2014;9(4):261-6. doi: 10.1159/000365952 [published Online First: 2014/11/19]
83. Dusing R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2016;10(3):151-61. doi: 10.1177/1753944716644130 [published Online First: 2016/04/29]
84. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2016;10(3):162-71. doi: 10.1177/1753944716642677 [published Online First: 2016/04/24]
85. Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell death & disease* 2017;8(1):e2564. doi: 10.1038/cddis.2016.418 [published Online First: 2017/01/20]
86. Shum K. Cardiovascular Risk and Level of Statin Use Among Women With Breast Cancer in a Cardio-Oncology Clinic. 2016;16(3):217-24.
87. Jacob S, Pathak A, Franck D, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiation Oncology (London, England)* 2016;11:54. doi: 10.1186/s13014-016-0627-5

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Henrique Cyrne Carvalho, pelo incentivo e disponibilidade de me tutelar neste trabalho.

Ao meu coorientador, Dr. Bruno Brochado, por toda a paciência e dedicação durante a elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Filipe Coutinho e ao Prof. Rui Magalhães, pelas contribuições nas suas áreas de especialidade. Quando uma dúvida mais prática surgia, agradeço a disponibilidade e simpatia com que sempre me ajudaram.

Ao departamento de estatística do CHUP, pelo modo prestável e célere como trataram o meu pedido de dados.

Ao pessoal do arquivo clínico do CHP, pela simpatia na separação de processos clínicos, tendo-os sempre prontos a serem analisados no dia combinado.

Aos meus pais, José Carvalho e Maria José Morais, pelo seu amor incondicional, por me apoiarem sempre, pela vontade de fazerem mais em meu auxílio e pelas possibilidades que me proporcionaram durante este meu percurso.

À minha avó, Babá, por acreditar sempre em mim.

Às minhas amigas, por me ajudarem a criar linhas soltas onde antes via novelos intrincados de nós.

A todos os que me foram dando sugestões, conselhos, dicas e informações, que culminaram na redação desta tese de mestrado,

Muito obrigada.